

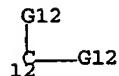
MSTR 1D

G1—G14

G1 = 5



G3 = 12



G12 = Ph (SO)

G14 = 2

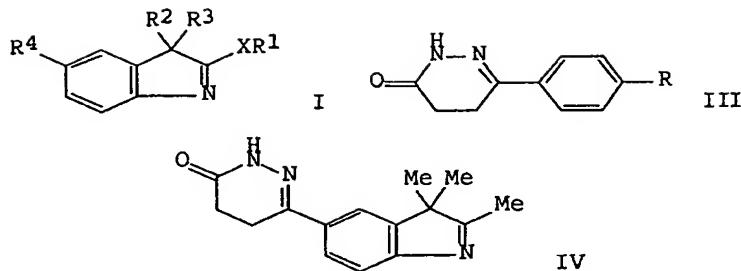


MPL: claim 1

L13 ANSWER 5 OF 9 MARPAT COPYRIGHT 2003 ACS
AN 110:192649 MARPAT
TI Preparation of 5-heterocyclyl-3H-indoles as cardiovascular agents
IN Mertens, Alfred; Kling, Lothar; Mueller-Beckmann, Bernd; Von der Saal, Wolfgang
PA Boehringer Mannheim G.m.b.H., Fed. Rep. Ger.
SO Ger. Offen., 16 pp.
CODEN: GWXXBX
DT Patent
LA German
FAN.CNT 1

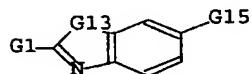
	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	DE 3706427	A1	19880908	DE 1987-3706427	19870227
	EP 280224	A2	19880831	EP 1988-102533	19880222
	EP 280224	A3	19900411		
	EP 280224	B1	19940601		
	R: AT, BE, CH, DE, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE				
	AT 106400	E	19940615	AT 1988-102533	19880222
	US 4925845	A	19900515	US 1988-159744	19880224
	JP 63227587	A2	19880921	JP 1988-42432	19880226
PRAI	DE 1987-3706427	19870227			
	EP 1988-102533	19880222			

GI



AB The title compds. [I; R1 = R5R6R7C6H2; R2,R3 = alkyl, alkenyl, cycloalkyl, (un)substituted Ph; R2R3 = atoms to complete spirocycloalkyl; R4 = (un)substituted heterocyclyl; R5-R7 = H, alkanesulfonyloxy, CO2H, CONH2, H2NSO2, substituted NH2, (un)substituted heterocyclyl, etc., or when X = bond, R5-R7 = alkyl, alkenyl, alkynyl, etc.; X = bond, alkylene, CH:CH, NH, CONH] were prepared as cardiovascular agents (no data). Phenylpyridazinone III (R = NHNH2) was stirred 3 h with Me2CHCOMe in EtOH to give III (R = NHN:CMcCHMe2) which was stirred 3 h at 120° in polyphosphoric acid to give title compound IV.

MSTR 3C



G1 = NH2
G13 = 36



G14 = Ph (SO)
MPL: claim 2
NTE: G15 represents substituents from 2 starting materials

L13 ANSWER 6 OF 9 ZCPLUS COPYRIGHT 2003 ACS
AN 1987:102015 ZCPLUS
DN 106:102015
TI Two new oxindole syntheses
AU Fleming, Ian; Loreto, Maria Antonietta; Wallace, Ian H. M.
CS Univ. Chem. Lab., Cambridge, CB2 1EW, UK
SO Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and
Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1986), (2), 349-59
CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X
DT Journal
LA English

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3706427 A1

⑯ Int. Cl. 4:
C07D 403/04

C07D 401/14
C07D 521/00
C07D 237/04
A81K 31/50

DE 3706427 A1

⑯ Aktenzeichen: P 37 06 427.4
⑯ Anmeldetag: 27. 2. 87
⑯ Offenlegungstag: 8. 9. 88

Behörden-eigentum

⑯ // C07D 401/04,408/14,417/14,403/14,405/14,413/14(C07D 521/00,207:00)(C07D 521/00,211:00)(C07D 521/00,231:00)(C07D 521/00,233:00)(C07D 521/00,235:00)(C07D 521/00,237:00)(C07D 521/00,239:00)(C07D 521/00,241:00)(C07D 521/00,249:00)C07D 521/00

⑯ Anmelder:

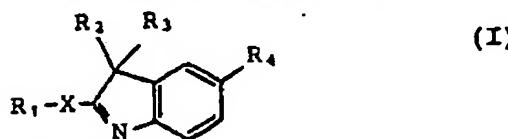
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

⑯ Erfinder:

Mertens, Alfred, Dr.rer.nat., 6905 Schriesheim, DE;
Kling, Lothar, Dr., 6800 Mannheim, DE;
Müller-Beckmann, Bernd, Dr.med.vet., 6718
Grünstadt, DE; Saal, Wolfgang von der, Dr.rer.nat.,
6940 Weinheim, DE

⑯ Neue substituierte 3H-Indole, Zwischenprodukte, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel

Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

in welcher

R1 einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet oder R2 einen heterocyclischen Fünfring mit 1-4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1-5 Heteroatomen darstellt, wobei die

Fünf- oder Sechsringe

substituiert oder mit einem Phenytring zu einem Bicyclus kondensiert sein können,

oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R1 neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine

Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl, Alkinyl-, Alkoxy-

alkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Aminoalkyl-,

Hydroxylalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-,

Formylamino- oder Alkylsulfonylamino Gruppe bedeutet,

R2 eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls

substituierte Phenylgruppe bedeutet,

R3 eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls

substituierte Phenylgruppe bedeutet oder mit R2 zusammen

eine Cycloalkylengruppe darstellt,
R4 einen heterocyclischen Fünfring mit 1-4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1-5 Heteroatomen darstellt, wobei die Fünf- und Sechsringe substituiert sein können,
X eine Bindung, eine Alkylen-, die Vinylen-, die Iminogruppe -NH- oder die -CONH-Gruppe bedeutet, deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren, Verfahren zu deren Herstellung, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur ...

DE 3706427 A1

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I



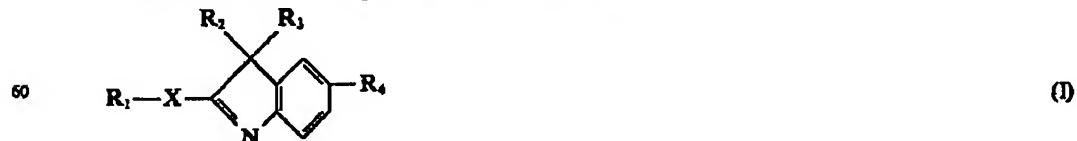
in welcher
R₁ einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt,



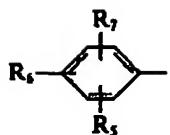
wobei R₅, R₆, R₇ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Alkansulfonyloxy-, Trifluor-methansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino-, Trifluormethan-sulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonylamino-, N-Alkyl-Alkylsulfonylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder cyclische Iminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom ersetzt sein kann, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylaminogruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxy-alkyloxy-, Alkoxy carbonylalkyloxy-, Dialkylamino-, 1-Imidazolyl-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können, oder R₁ einen gegebenenfalls substituierten Naphtylrest bedeutet oder R₁ einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Fünfring mit 1-4 Heteroatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Sechsring mit 1-5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können, und die Fünf- oder Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert oder mit einem Phenylring zu einem Bicyclus kondensiert sein können, oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R₁ neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkinyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylamino-Gruppe bedeutet,

R₂ eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet
R₃ eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet oder mit R₂ zusammen eine Cycloalkylengruppe darstellt,
R₄ einen heterocyclischen Fünfring mit 1-4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1-5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- und Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und die vorgenannten Fünf- und Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Halogen-, Oxo- oder Cyangruppen substituiert sein können,
X eine Bindung, eine Alkyl-, die Vinylen-, die Iminogruppe --NH-- oder die Carbonylaminogruppe --CONH-- bedeutet,

55 deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren.
2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher
R₁ einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt,



(II)

5

wobei R_5 , R_6 , R_7 gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonylamino-, N-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder cyclische Iminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom ersetzt sein kann, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylaminogruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkoxy carbonylalkyloxy-, Dialkylamino-, 1-Imidazolyl-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können, oder R_1 einen gegebenenfalls substituierten Naphthyrest bedeutet oder R_1 einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Fünfring mit 1-4 Heteroatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Sechsring mit 1-5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gegebenenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können, und die Fünf- oder Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert oder mit einem Phenylring zu einem Bicyclus kondensiert sein können, oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R_1 neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkinyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylaminogruppe bedeutet,

R_2 eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet,
 R_3 eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet oder mit R_2 zusammen eine Cycloalkylengruppe darstellt,
 R_4 einen heterocyclischen Fünfring mit 1-4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1-5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- und Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und die vorgenannten Fünf- und Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Halogen-, Oxo- oder Cyangruppen substituiert sein können,
 X eine Bindung, eine Alkien-, die Vinylen-, die Iminogruppe $-NH-$ oder die Carbonylaminogruppe $-CONH-$ bedeutet,

30

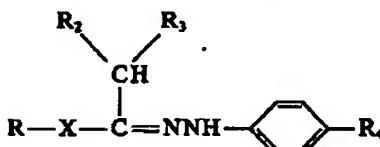
35

40

45

deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

A) Verbindungen der allgemeinen Formel VI



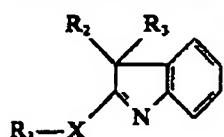
(VI)

50

in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und X die oben angegebene Bedeutung haben, durch eine Fischer-Indol-Synthese cyclisiert, oder

55

B) im Falle, daß R_4 einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy- oder Oxo Gruppen substituierten Pyridazinylrest darstellt, Verbindungen der allgemeinen Formel XI

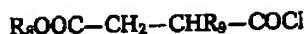


(XI)

60

in den R_1 , R_2 , R_3 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Säurechloriden der allgemeinen Formel XII

65



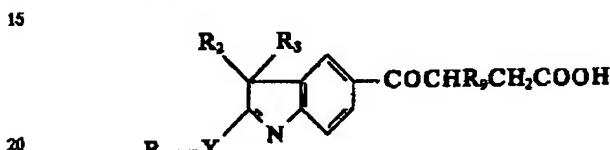
(XII)

5 in der R_8 einen Alkyrest und R_9 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe ist, oder mit Carbonsäureanhydri-
den der allgemeinen Formel XIII



(XIII)

15 in der R_9 die oben genannte Bedeutung hat, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel XIV oder
d deren R_8 -Ester



(XIV)

25 in der R_1 , R_2 , R_3 , R_9 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, und die so erhaltenen
Verbindungen mit Hydrazin oder einem geeigneten Hydrazin-Derivat zu Verbindungen der allgemei-
nen Formel I, in der R_4 einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy- oder Oxogruppen
substituierten Pyridazinylrest darstellt, cyclisiert,

30 und anschließend die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I gewünschtenfalls in andere
Verbindungen der allgemeinen Formel I nachträglich umwandelt, sowie diese Verbindungen gegebenenfalls
in ihre pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

35 3. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 sowie gegebenenfalls pharma-
kologisch übliche Träger- und/oder Hilfsstoffe.

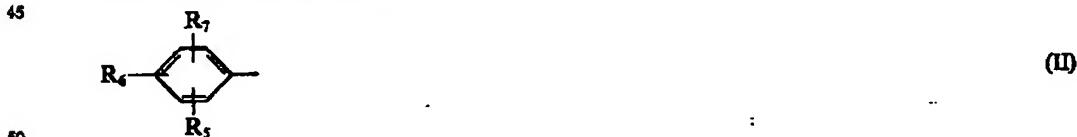
40 4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankun-
gen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel VI



(VI)

45 in welcher
R1 einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt,



(II)

55 wobei R_6 , R_7 , R_5 gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Alkansulfonyloxy-,
Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonyla-
mino-, N-Alkyl-trifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl- oder Alkylsulfo-
nylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe sub-
stituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder cyclische Iminogruppe sub-
stituierte Sulfonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Schwefel- oder Sauer-
stoffatom ersetzt sein kann, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonyla-
minogruppe, eine Alkymercaptop-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-,
Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkoxy carbonylalky-
loxy-, Dialkylamino-, 1-Imidazolyl-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können, oder R_1 einen gegebe-
nenfalls substituierten Naphthyrest bedeutet oder R_1 einen gesättigten oder ungesättigten heterocycli-
schen Fünfring mit 1-4 Heteroatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Sechs-
ring mit 1-5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und
Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffato-
men ein Sauerstoffatom tragen können, und die Fünf- oder Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder
mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkymercaptop-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substitu-
iert oder mit einem Phenylring zu einem Bicyclus kondensiert sein können,

oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R₁ neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkinyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylaminogruppe bedeutet.

R₂ eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet, 5
 R₃ eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet oder mit R₂ zusammen eine Cycloalkylengruppe darstellt, 10
 R₄ einen heterocyclischen Fünfring mit 1-4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1-5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- und Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und die vorgenannten Fünf- und Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Halogen-, Oxo- oder Cyangruppen substituiert sein können, 15
 X eine Bindung, eine Alkylen-, die Vinylen-, die Iminogruppe -NH- oder die Carbonylaminogruppe -CONH- bedeutet. 15

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VI



in welcher
R₁ einen Phenytring der allgemeinen Formel II darstellt,



wobei R₅, R₆, R₇ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonylamino-, N-Alkyl-trifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder cyclische Iminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei eine Methyengruppe in 4-Stellung durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom ersetzt sein kann, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-Gruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkoxy carbonylalkyloxy-, Dialkylamino-, 1-Imidazolyl-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können, oder R₁ einen gegebenenfalls substituierten Naphthylrest bedeutet oder R₁ einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Fünfring mit 1-4 Heteroatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Sechsring mit 1-5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können, und die Fünf- oder Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert oder mit einem Phenyling zu einem Bicyclus kondensiert sein können, 40
 oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R₁ neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkinyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylaminogruppe bedeutet, 45
 oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R₁ neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkinyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylaminogruppe bedeutet, 50
 oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R₁ neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkinyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylaminogruppe bedeutet, 55

R₂ eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet, 60
 R₃ eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet oder mit R₂ zusammen eine Cycloalkylengruppe darstellt, 65
 R₄ einen heterocyclischen Fünfring mit 1-4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1-5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- und Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und die vorgenannten Fünf- und Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Halogen-, Oxo- oder Cyangruppen substituiert sein können, 65
 X eine Bindung, eine Alkylen-, die Vinylen-, die Iminogruppe -NH- oder die Carbonylaminogruppe -CONH- bedeutet, 65

dadurch gekennzeichnet, daß man nach an sich bekannten Methoden

A) Amine der allgemeinen Formel III



in der R₄ die oben angegebene Bedeutung hat, diazotiert, anschließend entweder
a) zu den Hydrazinen der allgemeinen Formel IV



15 in der R₄ die oben angegebene Bedeutung hat, reduziert und diese dann mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



25 in der R₁, R₂, R₃ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder
b) in einer Japp-Klingemann-Reaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII

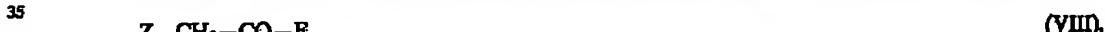


30 in der R₁, R₂, R₃ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y einen die Methingruppe aktivierenden Rest darstellt, umsetzt und diese anschließend zu den gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel VI verseift, oder

B) Amine der allgemeinen Formel III



40 in der R₄ die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII



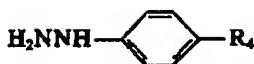
45 in der Z Fluor, Chlor, Brom oder Jod und E eine geeignete Schutzgruppe für die Carboxylgruppe, beispielsweise eine niedere Alkoxygruppe, bedeutet, umsetzt, anschließend die Schutzgruppe E beispielsweise durch Verseifung wieder abspaltet und die erhaltenen freien Säuren zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IX



50 nitrosiert, und diese dann mit wasserentziehenden Reagenzien in die Sydnone X.



60 in der R₄ die oben genannte Bedeutung hat, umwandelt, diese anschließend in die Hydrazine der allgemeinen Formel IV



(IV)

in der R_4 die oben angegebene Bedeutung besitzt, zerlegt, und die Verbindungen anschließend in situ mit Verbindungen der allgemeinen Formel V



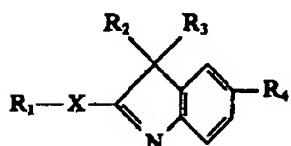
(V)

in der R_1 , R_2 , R_3 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu den Hydrazonen VI abfängt.

7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 5 als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1.

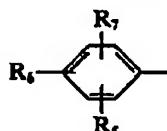
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3H-Indole der allgemeinen Formel I,



(I)

in welcher
 R_1 einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt,



(II)

wobei R_5 , R_6 , R_7 gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonylamino-, N-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder cyclische Iminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom ersetzt sein kann, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-Gruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkoxycarbonylalkyloxy-, Dialkylamino-, 1-Imidazolyl-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können, oder R_1 einen gegebenenfalls substituierten Naphthylrest bedeutet oder R_1 einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Fünfring mit 1–4 Heteroatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Sechsring mit 1–5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewöhnlichstens an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können, und die Fünf- oder Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert oder mit einem Phenylring zu einem Bicyclus kondensiert sein können, oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R_1 neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkinyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Amino-alkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylamino-Gruppe bedeutet,

R_2 eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet,
 R_3 eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet oder mit R_2 zusammen eine Cycloalkylengruppe darstellt,
 R_4 einen heterocyclischen Fünfring mit 1–4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1–5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- und Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und die vorgenannten Fünf- und Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Halogen-, Oxo- oder Cyangruppen substituiert sein können,
 X eine Bindung, eine Alkylen-, die Vinylen-, die Iminogrupp $-NH-$ oder die Carbonylamino-Gruppe $-CONH-$ bedeutet,

deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren und Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Für den Fall, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt wurden, die ein Asymmetriezentrum

enthalt, sind auch Gegenstand der Erfindung die optisch aktiven Formen und racemischen Gemische dieser Verbindungen.

Diese neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere steigern sie die Herzkraft und/oder wirken blutdrucksenkend und/oder beeinflussen die Thrombozytenfunktion und verbessern die Mikrozirkulation.

5 Thrombozytentfunktion und verbessern die Mikrozirkulation.
 Bedeutet R₁ einen Phenylring der allgemeinen Formel II, so kann der Alkynteil der bei R₅, R₆ und R₇ genannten Substituenten 1–5 Kohlenstoffatome enthalten, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome. Bevorzugt in diesem Sinne sind beispielsweise die Methansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, n-Propansulfonyloxy-, Isopropansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Methylsulfonylmethyl-, Ethylsulfonylmethyl-, n-Propylsulfonylmethyl-, Methylsulfinylmethyl-, Ethylsulfinylmethyl-, Methylsulfonylamin-, Ethylsulfonylamin-, n-Propylsulfonylamin-, Methansulfonylamin-, Ethansulfonylamin-, n-Propansulfonylamin-, Trifluormethansulfonylamin-, N-Methyl-methansulfonylamin-, N-Ethyl-methansulfonylamin-, N-Methyl-ethansulfonylamin-, N-Ethyl-ethansulfonylamin-, N-Isopropyl-ethansulfonylamin-, N-Methyl-n-propansulfonylamin-, N-n-Propyl-n-propansulfonylamin-, N-Methyl-trifluormethansulfonylamin-, N-Ethyl-trifluormethansulfonylamin-, N-Isopropyl-trifluormethansulfonylamin-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Di-n-propylaminocarbonyl-, N-Methyl-ethylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Methylaminosulfonyl-, Ethylaminosulfonyl-, n-Propylaminosulfonyl-, n-Butylaminosulfonyl-, n-Pentylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Diethylaminosulfonyl-, Di-n-propylaminosulfonyl-, N-Methyl-isopropylaminosulfonyl-, Acetylamin-, Propionylamin-, Methylcarbonylamin-, Ethylaminocarbonylamin- oder Propylaminocarbonylaminogruppe, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Allyloxy-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 2-Pentenyl-, Propargyloxy-, 2-Butinyl-, 3-Butinyl-, Cyanmethoxy-, Cyanethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Methoxycarbonylethoxy-, Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Methylsulfonyl oder Ethylsulfonylgruppe.
 Bei Sulfonylgruppen, die durch cyclische Iminogruppen substituiert sein können, sind bevorzugt die Morpholino-, Thiomorpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino- und Hexamethyleniminosulfonylgruppen.
 Insbesondere sind bevorzugt für
 R₅ Wasserstoff, eine Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamin-, N-Alkyl-alkylsulfonylamin-, Trifluormethylsulfonylamin-, oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylaminogruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamin- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamin- oder Morpholigruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei jeder der vorstehend genannten Alkyteile 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Nitro-, Cyan- oder Alkylaminosulfonylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylamin-, Aminocarbonylamin- oder N-Alkyl-aminocarbonylaminogruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, wobei jeder der vorgenannten Alkyteile 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Dialkylamin-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Alkinyloxygruppe vorzugsweise mit 1–3 Kohlenstoffatomen, eine Cyanmethoxy- oder Methoxycarbonylmethoxygruppe, die Trifluormethylgruppe oder die 1-Imidazolylgruppe,
 für R₆ Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- oder Dialkylaminogruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in jedem Alkyteil oder ein Halogenatom und
 für R₇ Wasserstoff oder die Methoxygruppe.

Der Phenylteil kann 1 bis 3 der genannten Substituenten tragen.

Bevorzugte monosubstituierte Phenylverbindungen sind die Hydroxy-, C_1-C_3 Alkyl-, C_1-C_3 Alkoxy-, Allyl-

45 Bevorzugte monosubstituierte Phenylgruppierungen sind die Hydroxy-, C_1-C_3 Alkyl-, C_1-C_3 Alkylsulfonyl-, C_1-C_3 Alkylsulfonyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Halogen-, Nitro-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Amino-, C_1-C_3 Dialkylamino-, C_1-C_3 Alkymercaptopo-, C_1-C_3 Alkylsulfinyl-, C_1-C_3 Alkylsulfonyl-, C_1-C_3 Alkylsulfonyloxy- und die 1-Imidazolyl-phenyle, wobei der Substituent in 2-, 3- oder 4-Stellung stehen kann.

Bevorzugte disubstituierte Phenyle enthalten als Substituenten eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfonylmethoxy-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonyloxy-

Bevorzugter trisubstituierter Phenylrest ist der 3,4,5-Trimethoxyphenylrest.

60 Bedeutet R₁ einen heterocyclischen Fünfring mit 1—4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1—5 Heteroatomen, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- oder Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und gegebenenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoff tragen können, so sind in diesem Sinne bevorzugt der Pyrrol-, Furan-, Thiophen-, Pyrazol-, Imidazol-, Thiazol-, Isothiazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Triazol-, Tetrazol-, Thiadiazol-, Oxadiazol-, Pyrazin-, N,N'-Dioxy-pyrazin-, Pyrimidin-, N,N'-Dioxy-pyrimidin-, Pyridazin-, Oxazin-, Thiazin-, Triazin-, Tetrazin-, Pyridin-, N-Oxy-pyridin-, Piperidin-, Piperazin-, Morpholin- und Thiomorpholinrest.

Alkyl-, Alkoxy- und Alkymercaptop-Substituenten in den heterocyclischen Fünf- und Sechsringen können 1-6, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt ist der Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-,

X 2-oxo-2,3-dihydro-4(S)-imidazolylrest und
einen Valenzstrich, die Vinylgruppe, die Methylengruppe, die Iminogruppe oder Carbonylamino-
gruppe bedeutet.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach literaturbekannten Verfahren für die Indol-Synthe-
se hergestellt werden.
Vergleiche hierzu:

10 a) P.L. Julian, E.W. Meyer und H.C. Printy, in R.C. Elderfield (Ed.), Heterocyclic Compounds, Vol. 1, S. 1-231,
John Wiley and Sons, N.Y. 1952
b) R.K. Brown, in W.J. Houlihan (Ed.), Heterocyclic Compounds, Vol. 25, Part I, S. 227-537, John Wiley and
Sons, N.Y. 1972.

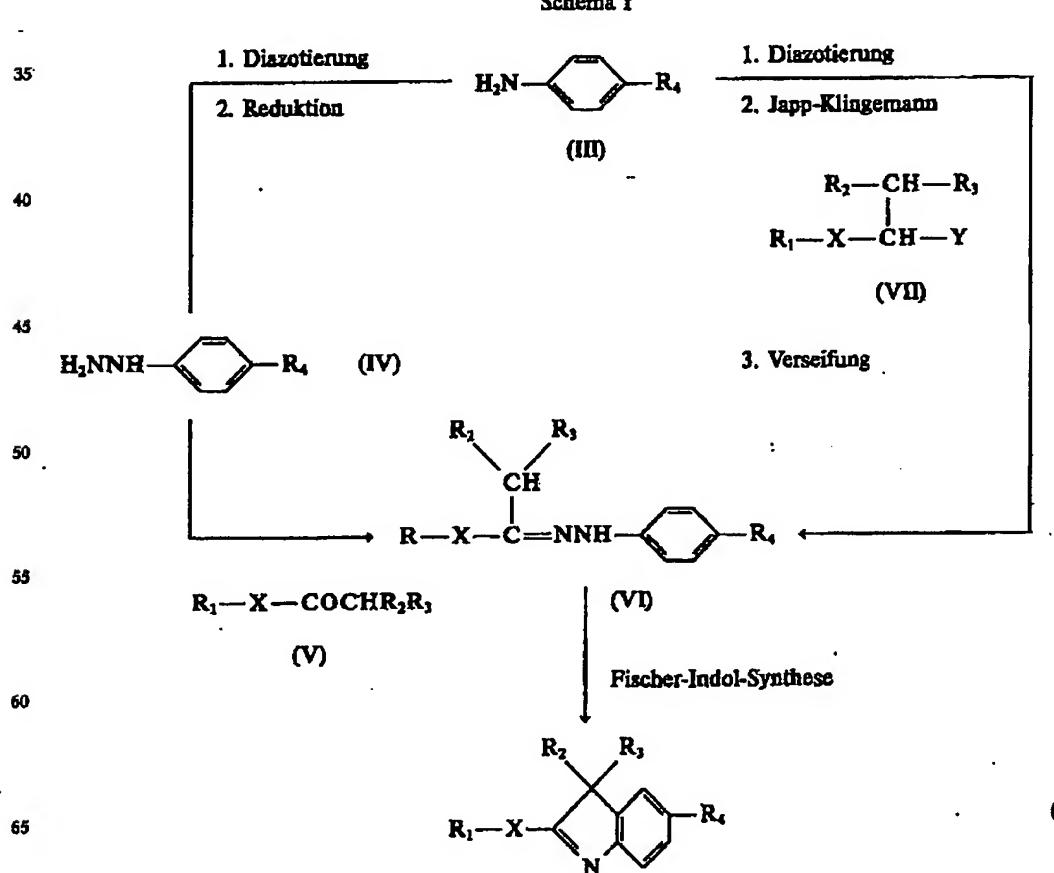
15 Besonders vorteilhaft ist der in Schema 1 gezeigte Syntheseweg.
Wie aus Schema 1 ersichtlich lassen sich die literaturbekannten oder nach literaturbekannten Vergleichsver-
fahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der R₄ die angegebene Bedeutung hat,
diazotieren, und das Diazoniumsalz zum Hydrazin IV reduzieren. Durch Umsetzung dieser Hydrazine mit
Verbindungen der allgemeinen Formel V



25 in der
R₁, R₂, R₃ und X die oben genannte Bedeutung haben, gelangt man zu den Hydrazonen VI, die durch eine
Fischer-Indol Synthese zu Verbindungen der allgemeinen Formel I cyclisiert werden können. Andererseits
lassen sich die Hydrazone der allgemeinen Formel VI auch dadurch erhalten, daß man das Diazonium-Salz der
Amine III in einer Japp-Klingemann-Reaktion mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII



35 in der
Schema 1



R₁, R₂, R₃ und X die angegebene Bedeutung haben und Y ein die Methingruppe aktivierende Rest ist, umsetzt. Dieser Rest kann z. B. ein Aldehyd, Keton, Ester, Carbonsäure oder Nitril sein. Die im Reaktionsgemisch intermediaer anfallende Azoverbindung wird ohne Isolierung direkt zum Hydrazon verseift.

Die Verbindungen der Formel VI sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erforschung.

Die Diazotierung der Amine III wird vorzugsweise unter neutralen oder sauren Bedingungen in einem polaren Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure bei Temperaturen zwischen -70°C und 50°C vorzugsweise jedoch zwischen -5°C und 10°C durchgeführt.

Zur Diazotierung kommen vorwiegend anorganische Salze oder organische Ester der salpetrigen Säure in Frage wie z. B. NaNO₂, KNO₂ oder Amylnitrit.

Die Reduktion der Diazoniumsalze wird überwiegend in den oben genannten Lösungsmitteln, in denen die Diazotierung ausgeführt wurde, bei Temperaturen zwischen -50°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorgenommen, vorzugsweise jedoch zwischen 0°C und 80°C, wobei als Reduktionsmittel Alkalisulfite, Schwefel-dioxid, Dithionite, Zinn(II)chlorid, Zinkstaub, Eisen, Natriumamalgam, Triphenylphosphin, Endiole oder auch eine elektrochemische Reduktion in Frage kommen.

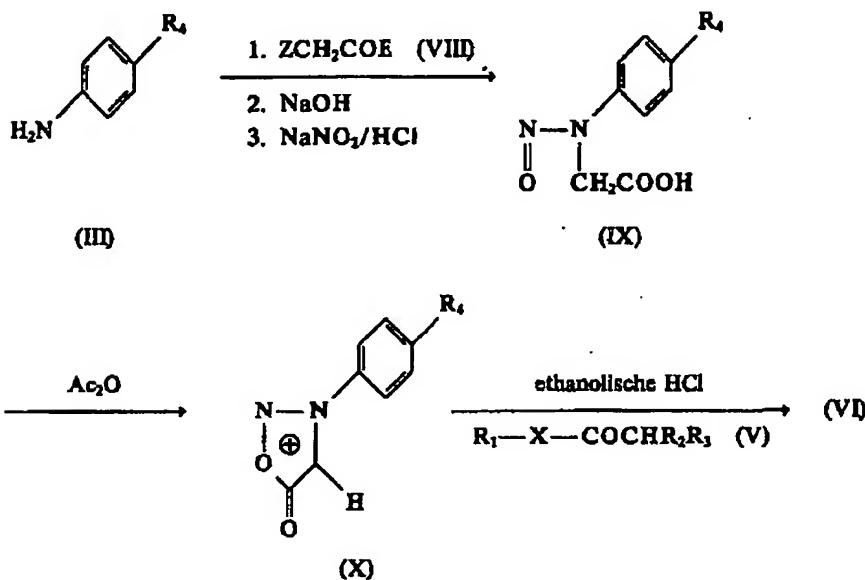
Die Umsetzung der Hydrazine mit Verbindungen der allgemeinen Formel V kann in Lösungsmitteln wie Wasser, Alkohol, Benzol, Toluol, Dioxan, DMF, Diethylether oder THF bei Temperaturen zwischen -80°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden. Vorteilhaft ist auch der Zusatz einer anorganischen oder organischen Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Essigsäure.

Die Japp-Klingemann-Reaktion wird vorteilhaft in den Lösungsmitteln durchgeführt, in denen die bereits oben beschriebene Diazotierung durchgeführt werden kann. Dies sind also insbesondere Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure bei Temperaturen zwischen -50°C bis 80°C vorzugsweise jedoch zwischen 0°C und 25°C. Die nachfolgende Verseifung kann thermisch oder nach Zusatz einer Base oder Säure wie z. B. Natronlauge, Kalilauge, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Eisessig bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt werden.

Die Fischer-Indol-Synthese der Hydrazone VI wird ohne Lösungsmittel oder in einem Solvens wie Alkohol, Nitrobenzol, Essigsäure, Xylool, Cumol, Toluol thermisch oder in Gegenwart eines sauren Katalysators, der jedoch auch Lösungsmittel sein kann, durchgeführt, wobei Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Eisessig, Ameisensäure, Zink(II)chlorid, Bortrifluorid, Kationenaustauscher, Sulfosalicylsäure oder Polyphosphatester in Frage kommen bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels.

Die Hydrazone der allgemeinen Formel VI lassen sich gegebenenfalls auch aus den Aminen III über die Sydnone X nach Schema 2 herstellen.

Schema 2



Die Umsetzung von Aminen III mit Verbindungen VIII, in denen Z ein Halogen wie F, Cl, Br oder J, vorzugsweise jedoch Br und E eine für die Carboxylgruppe geeignete Schutzgruppe, beispielsweise eine Alkoxygruppe, bedeutet, wobei insbesondere Halogenessigester in Frage kommen, wird vorteilhaft in polaren oder unpolaren Lösungsmittel wie z. B. Methylchlorid, Toluol, Di xan, Alkoholen oder Dimethylformid bei Temperaturen zwischen -50°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen 25°C und 100°C, durchgeführt.

Die so erhaltenen Ester können nach wohlbekannten Verfahren z. B. mit anorganischen Basen wie z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumhydrogencarbonat in protischen

Lösungsmitteln wie Wasser oder Alkohol oder mit anorganischen oder organischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Eisessig, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls unter Zugabe eines Lösungsmittels wie Wasser oder Alkohol verseift werden.

Die Nitrosierung der erhaltenen Säuren zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IX wird vorzugsweise unter neutralen oder sauren Bedingungen in einem polaren Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure bei Temperaturen zwischen -70°C und 50°C vorzugsweise jedoch zwischen -5°C und 10°C durchgeführt. Zur Nitrosierung kommen vorwiegend anorganische Salze oder organische Ester der salpetrigen Säure in Frage wie z. B. NaNO_2 , KNO_2 oder Amylnitrit.

Die Umsetzung der N-Nitroso-carbonsäuren IX zu den Sydnonen X gelingt in inerten Lösungsmittel wie z. B. Dioxan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol mit wasserentziehenden Reagenzien wie z. B. Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid, Schwefelsäure, Phosphorpentoxid, PCl_5 oder PCl_3 bei Temperaturen zwischen -50°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, vorteilhaft jedoch zwischen 25°C und 100°C .

Die Sydnone X lassen sich unter sauren Bedingungen in die Hydrazine IV zerlegen, die in situ mit den Ketonen V zu den Hydrazonen VI abgefangen werden. Als Säuren für die Versetzung der Sydnone kommen Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure oder organische Säuren wie Eisessig bei Temperaturen zwischen -70°C und 100°C vorzugsweise zwischen 0°C und 70°C in Betracht.

Bedeutet R_4 in Verbindungen der allgemeinen Formel I einen 3-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl- oder 5-Methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinylrest, so lassen sich diese Verbindungen der allgemeinen Formel I auch dadurch herstellen, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel XI



in der R_1 , R_2 , R_3 und X die angegebene Bedeutung haben, mit Säurechloriden der Formel XII



oder Carbonsäureanhydriden der Formel XIII



40 in denen R_8 Alkyreste mit 1–6 C-Atomen darstellen und R_9 Wasserstoff oder die Methylgruppe ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel XIV oder deren R_8 -Ester



50 umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XIV können mit Hydrazinen zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_1 , R_2 , R_3 und X die angegebene Bedeutung haben und R_4 einen 3-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl- oder 5-Methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinylrest bedeutet, cyclisiert werden.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel XI mit Verbindungen der Formel XII oder XIII führt man in einem Lösungsmittel wie Kohlendisulfid, Methylenechlorid, Dichlorethan oder Nitrobenzol in Gegenwart eines Überschusses einer Lewissäure wie Aluminiumchlorid oder Aluminiumbromid bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C , vorzugsweise beim Siedepunkt des Lösungsmittels oder in Gegenwart eines großen Überschusses (bis 10 mol) Aluminiumchlorid in Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C durch.

Die Cyclisierung von Verbindungen der Formel XIV erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol oder in einer Mischung wie Isopropanol/Wasser in Gegenwart von 1–5 mol Hydrazinhydrat, vorzugsweise mit 1–2 mol Hydrazinhydrat, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch nachträglich in eine andere Verbindung der Formel I umgewandelt werden.

65 Dies trifft zum Beispiel zu:

a) für die Oxidation des Fünf- der Secheringes mit einem oder mehreren Stickstoffatomen zu den entsprechenden N-Oxiden. Die Oxidation wird zweckmäßig mit einem oder mehreren Äquivalenten des verwende-

ten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20–100°C oder in Aceton bei 0–60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoësäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenechlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C.

b) für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R₅ eine Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe darstellt, durch nachträgliche Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel XV,



in der

R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ und X wie eingangs definiert sind und R₅ eine Alkymercaptop- oder Alkylsulfonylmethylgruppe mit jeweils 1–3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil ist. Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen –80°C und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfinylmethylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoësäure in Methylenechlorid oder Chloroform bei –20°C bis 60°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei –15°C bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure, mit N-Bromid-succinimid in Ethanol, mit tert-Butyl-hypochlorit in Methanol bei –80°C bis –30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenechlorid bei –70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlorkomplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfonylmethylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem bzw. mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoësäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenechlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

c) für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R₅ eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonyl- oder N-Alkyl-trifluormethansulfonylaminogruppe darstellt, durch die die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI



in der

R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ und X wie eingangs definiert sind und R₅ eine Hydroxy-, Amino- oder N-Alkylaminogruppe mit 1–3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil darstellt, mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel XVII



in der

R₁₀ eine Alkylgruppe mit 1–3 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe darstellt, in Gegenwart eines wasserentziehenden und/oder die Säure oder das Amin aktivierenden Mittels oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel der Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarb nat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, in Gegenwart eines die Säure aktivierenden der wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid, vorzugsweise jedoch mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel XVII z. B. mit deren Anhydrid oder Halogenid wie

Methansulfonsäurechlorid oder Ethansulfonsäurechlorid, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

d) für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R₅ eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XVIII



und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze bei einer langen Wirkungsdauer überlegene pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine blutdrucksenkende und/oder positiv inotrope Wirkung und/oder beeinflussen die Thrombozytenfunktion und verbessern die Mikrozirkulation.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Arma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst. 5

Die erfundungsgemäßen neuen Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsmittel oder Puffer enthält. 10

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethyldiamintetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdispersen Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenlykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten. 15

Die erfundungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 1-500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2-3 mal pro Tag 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5-200 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch 1 mal pro Tag 1-2 Tabletten mit 1-500 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1-8 mal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Mengen von 0,5-200 mg pro Tag normalerweise ausreichen. 20

Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfundung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden und deren Tautomere: 25

2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(3-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(4-Pyridazinyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(2-Pyrazinyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(3-Thienyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(4-Thiazolyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-Phenyl-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(4-Methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(2-Chlorphenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(4-Methylphenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(4-Methylmercaptophenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(3-Trifluormethylphenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(2-Hydroxyphenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(4-Aminocarbonylphenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-Methylamino-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(4-Pyridylcarbonylamino)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 3,3-Dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol 45
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)-3H-indol
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(2-oxo-2,3-dihydro-6H-1,3,4-oxadiazin-5-yl)-3H-indol
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(5-oxo-4,5-dihydro-6H-1,3,4-oxadiazin-2-yl)-3H-indol
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(2-oxo-1,2-dihydro-5-pyrazinyl)-3H-indol 50
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-3-pyrazolyl)-3H-indol
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(4-Methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-3-yl)-3H-indol
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3-dihydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-6-pyridazinyl)-3H-indol 55
 2-(4-Pyridyl)-3,3-diethyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(4-Pyridyl)-3-methyl-3-ethyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(4-Pyridyl)-3-methyl-3-butyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(4-Pyridyl)-3-methyl-3-phenyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol
 2-(4-Pyridyl)-3,3-diphenyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol 60
 2-(4-Pyridyl)-spiro[cyclopantan-1,3'-5'-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3'H-indol]
 2-(4-Pyridyl)-spiro[cyclohexan-1,3'-5'-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3'H-indol]
 2-(4-Pyridyl)-spiro[cyclopropan-1,3'-5'-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3'H-indol] 65
 2-(4-Methoxyphenyl)-spiro[cyclopantan-1,3'-5'-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3'H-indol]
 2-(4-Methylpholino)-spiro[cyclopantan-1,3'-5'-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3'H-indol]

Beispiel 1

2,3,3-Trimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol Hydrochlorid

5 a) 6.0 g (24.9 mmol) 6-(4-Hydrazinophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on Hydrochlorid in 170 ml 50proz. Ethanol wurden bei Raumtemperatur mit 3.2 ml (29.7 mmol) Isopropylmethylketon versetzt. Nach 3 Stunden wurde abgesaugt, der Rückstand mit 50proz. Ethanol nachgewaschen, erneut in Wasser suspendiert und mit 2 N Ammoniak neutralisiert und abgesaugt. Man erhält 5.1 g Isopropylmethylketon-[4-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)phenylhydrazon] vom Schmp. 98–100°C.

10 b) 3.5 g (12.9 mmol) des Hydrazons wurden unter Stickstoff in 40 ml Polyphosphorsäure 3 Stunden bei 120°C gerhrt. Der Ansatz wurde noch warm auf Eiswasser gegossen, neutralisiert, mit Dichlormethan extrahiert, getrocknet und eingeengt. Nach Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 99 : 1) wurde der Rückstand in Ethanol gelöst, mit ethanolischer Salzsäure sauber gestellt und die Kristalle abgesaugt. Man erhält 1.9 g der Titelverbindung vom Schmp. 276°C als Hydrochlorid.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 wurden erhalten:

20	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
25 a)	2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol aus 4-Pyridyl-isopropylketon-[4-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)phenylhydrazon] Schmp. 225–227°C	14%	194–196
30 b)	2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol aus 4-Pyridyl-isopropylketon-[4-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)phenylhydrazon] Schmp. 247–249°C	18%	220–222

Beispiel 3

2-Methylamino-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol

40 a) 5.2 g (29.7 mmol) 2-Methylamino-3,3-dimethyl-3H-indol wurden in 100 ml Dichlormethan vorgelegt, 16 g Aluminiumtrichlorid eingetragen und unter Röhrföhre 5.4 g (33 mmol) Bernsteinsäureethylesterchlorid zugetropft. Man röhrt 4 Stunden bei 25°C, gießt auf Eis, extrahiert, trocknet und engt ein. Man erhält 8.1 g 4-Oxo-4-(2-methylamino-3,3-dimethyl-3H-indol-5-yl)buttersäureethylester vom Schmp. 90–96°C.

45 b) 8 g (26.5 mmol) des obigen Esters wurden mit 4 ml Hydrazin-Hydrat, 40 ml Ethanol und 0.2 ml Eisessig 2 Tage bei Raumtemperatur gerhrt, anschließend abgesaugt, der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/mit Ammoniak gesättigtes Methanol 15 : 1) gereinigt und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält 4.2 g der Titelverbindung vom Schmp. 320–24°C.

50

55

60

65